

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 9 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H04518

研究課題名（和文）心臓、脳、腎臓臓器チップによる虚血再灌流障害のメカニズム解明

研究課題名（英文）Elucidation of mechanism of ischemia-reperfusion injury using heart-, brain-, and kidney-on-a-chips

研究代表者

高橋 賢 (Takahashi, Ken)

岡山大学・医歯薬学域・准教授

研究者番号：50432258

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：CRISPR/Cas9でTRPM4遺伝子をノックアウトしたヒトiPS細胞株を樹立した。これにより、TRPM4活動を欠いた状態で虚血再灌流障害の評価が可能になった。また、血管内皮細胞、線維芽細胞、およびiPS心筋細胞から成るヒト心臓チップの開発に成功した。その生理的応答や薬物反応はin vivoの心臓に類似していた。これに加え、カルシウムイオンや一酸化窒素のライブイメージングに成功し、血管内皮細胞の機能評価も可能となった。さらに、近位尿細管細胞および血管内皮細胞から成る腎臓チップの開発に成功した。この腎臓チップにおいて、グルコースおよび尿素窒素に関し、生体に類似した物質輸送が観察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、ヒト心臓チップおよびヒト腎臓チップの作成方法を確立し、動物実験よりもより正確にヒト心臓および腎臓の機能を評価する方法を提供した点で、社会的な意義が大きい。これらの臓器チップモデルを発展させることにより、虚血再灌流にとどまらず、心不全や腎不全などの疾患を模擬することが可能となる。また、心筋梗塞、脳梗塞、および虚血再灌流障害に関与していると考えられるTRPM4チャネルのノックアウトを、ヒトiPS細胞で行った。このノックアウト細胞は、様々な細胞に分化させることができ、TRPM4チャネルが関与すると考えられる生理機能の検証や、疾患メカニズムの解明に貢献すると期待される。

研究成果の概要（英文）：We established a human iPS cell line with the TRPM4 gene knocked out using CRISPR/Cas9, confirming normal proliferation and differentiation into cardiomyocytes. This enables the evaluation of ischemia-reperfusion injury without TRPM4 activity. Additionally, we successfully developed a human heart-on-a-chip comprising vascular endothelial cells, fibroblasts, and iPS-derived cardiomyocytes, which showed physiological responses and drug reactions similar to an in vivo heart. Furthermore, we achieved live imaging of calcium ions and nitric oxide, facilitating the assessment of endothelial cell function. We also developed a kidney-on-a-chip model from proximal tubular cells and vascular endothelial cells, which demonstrated in vivo-like transport of glucose and urea nitrogen.

研究分野：生体医工学

キーワード：心筋梗塞 脳梗塞 腎臓移植 虚血再灌流障害 臓器チップ 活性酸素種(ROS) 一酸化窒素(NO)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心筋梗塞、脳梗塞、そして腎臓などの臓器の移植時の臓器障害は、異なる臓器で異なる症状を起こす。この一見して無関係な症状が、実は同じ原因に起因するという概念は、極めて興味深い。のみならず、病態改善の共通の方法を導き出すという点で、実用可能性の高いポテンシャルを秘めている。しかし心筋梗塞、脳梗塞、そして移植時の臓器障害は個別に扱われるため、共通のメカニズムの追求はこれまで行われることがなかった。

本研究課題の核心をなす学術的な問いは、ヒトの心筋梗塞、脳梗塞、および移植時の臓器障害に共通する病態メカニズムは存在するか、ということである。虚血再灌流障害は、1. 活性酸素種(ROS)による細胞のタンパク、脂質、および DNA の傷害、2. 補体系活性化による細胞傷害、3. 白血球活性化による炎症が惹起する傷害、の3つに大別される(図1)。これまで実験動物や培養細胞を用いた実験系において、この3要因が病態に及ぼす影響について夥しい数の研究が行われてきた。

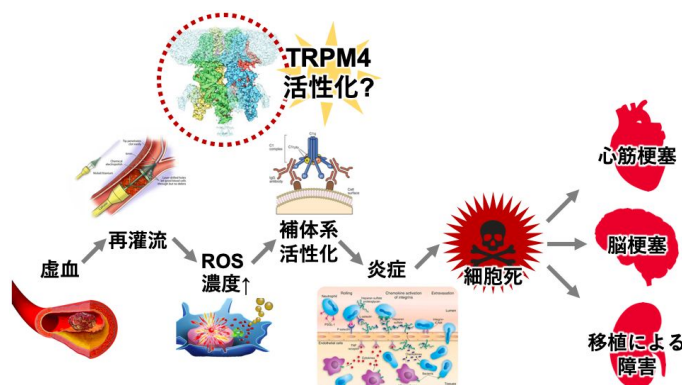


図1. 虚血再灌流障害

研究代表者・高橋賢は、ラット個体、摘出心臓、および培養細胞を用いた系において、一過性受容器電位チャンネル・サブタイプ M4 (TRPM4 チャンネル) の活動を抑制することにより、虚血再灌流障害が軽減することを発見し、これに関連する特許を取得した。

TRPM4 ははじめ心臓で発現量が多いチャンネルとして知られた(Nilius et al. *J Biol Chem* 2003)が、興味深いことに脳で神経変性に関与すること(Bianchi et al. *Mol Brain* 2018)や、腎臓で発現することも報告された。また TRPM4 チャンネルは血管内皮細胞にも発現しており、虚血再灌流時に細胞死を起こして血管透過性亢進を引き起こすことがわかってきた (Smani et al. *Front Physiol* 2018)。さらに TRPM4 チャンネルは、ROS の一種である過酸化水素により活性化すること(Simon et al. *J Biol Chem* 2010)や、ATP が枯渇した細胞で細胞死の「最終執行者」として働くこと(Simard et al. *Pflugers Arch* 2012)が明らかになってきた。虚血再灌流障害では、組織の ROS 濃度は上昇し、ATP は枯渇する。これらの発見は、虚血再灌流障害における組織傷害の一因が、TRPM4 チャンネルの活動によることを強く疑わせる。

一方で、これらの先行研究は以下の3つの問題を内包している。すなわち、

1. 実験動物あるいは動物由来の培養細胞を用いて得られた結果が、必ずしもヒトの病態を説明しうるとは限らない。
2. 培養細胞を用いた系では、虚血再灌流障害において極めて重要な役割を果たす血液が用いられていない。
3. 心筋梗塞、脳梗塞、および移植後の臓器傷害はそれぞれ個別に研究されているため、共通のメカニズム解明につなげることが極めて困難である。

という問題である。

2. 研究の目的

本研究は、ヒト細胞を用いて心臓、血液脳関門、および腎臓の臓器モデルを統一的なプラットフォームで再現し、血液を灌流させることにより、上記の問題を解決する。この方法を用い、虚血再灌流障害における 1. TRPM4 チャンネルの関与、2. 補体系活性化の影響、3. 炎症の影響を、心臓、脳、腎臓の各臓器モデル間で比較することにより、虚血再灌流障害の共通機構を明らかにすることを目的とする。

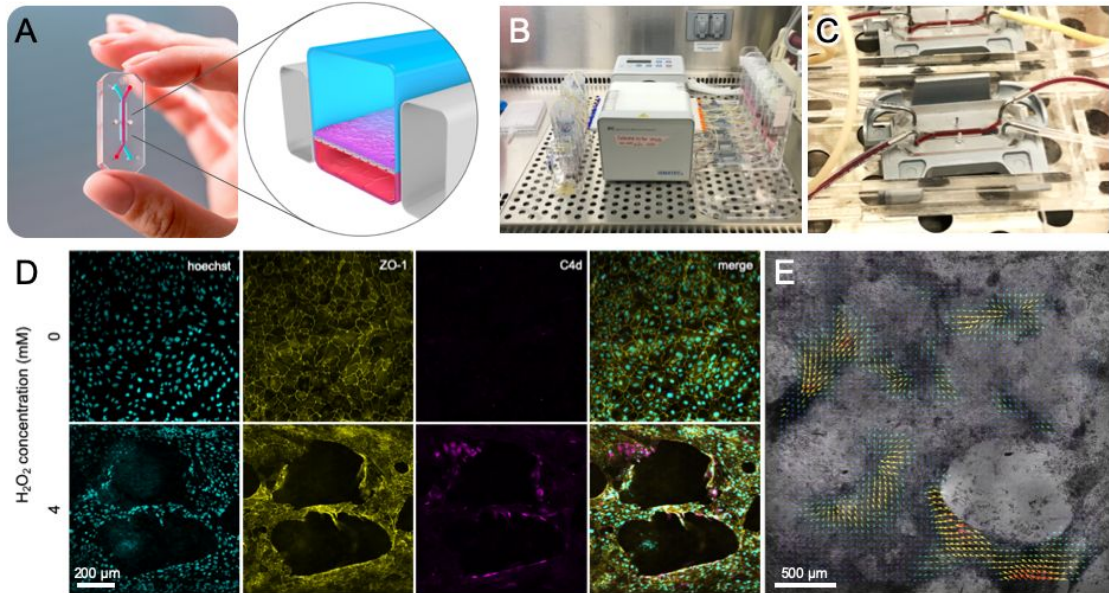


図 2. 臓器チップを用いた臓器モデル. A. シリコン樹脂製の 2 チャンネルチップ。Top チャンネル・bottom チャンネルで培養する細胞種を変えることで様々な臓器のモデルが作成でき、ライブイメージングも可能。B. ペリスタポンプによる血液の灌流。C. bottom チャンネルへの全血血液灌流。D. 過酸化水素による脳血管内皮細胞層の破壊。補体活性化マーカー C4d の沈着が見られる。E. ヒト iPSC 細胞から分化誘導した、自発的に収縮する心筋細胞。カラー矢印は自発的収縮の大きさを示す。

3. 研究の方法

I. TRPM4 チャンネルの阻害による ROS 誘発性組織傷害軽減の評価

虚血再灌流時の主要な ROS である過酸化水素(H_2O_2)は組織を傷害する。この H_2O_2 による組織傷害が、TRPM4 チャンネルの阻害薬である 9-phenanthrol (9-Phe)の投与により軽減されるかを調べた。

II. CRISPR/Cas9 による TRPM4 遺伝子ノックアウト iPSC 細胞系の確立

201B7 系のヒト iPSC 細胞にプラスミドベクターを一過性にリポフェクションし、ゲノム DNA の TRPM4 配列をノックアウトした。プラスミドベクターに組み込む gRNA 配列は、独自に設計した。このプラスミドを取り込んだ細胞は、tdTomato 蛍光を発する。tdTomato 蛍光により細胞の FACS sorting を行い、限界希釈法により単一細胞のコロニーを得ることにより、TRPM4 遺伝子ノックアウト細胞のクローニングを行った。

III. ヒト心臓チップの開発

マイクロ流体チップ上に血管内皮細胞(HUVEC)、線維芽細胞、およびヒト iPSC 細胞を共培養し、iPS 細胞から心筋細胞への分化誘導を行った。これに先立ち、トランスウェル上に HUVEC、線維芽細胞および iPSC 細胞を共培養する予備実験を行った。

上記のように作成した心臓チップの組織学的構造および生理学的機能の解析を行った。具体的には、心筋組織の組織学的解析として、心筋特異的マーカーである心筋トロポニン T(cTnT)の免疫学的染色およびフローサイトメトリー解析、サルコメア長の解析を行った。血管内皮細胞については、配向の方向および細胞間ジャンクションタンパク CD31 の免疫組織学的解析を行った。心筋組織の生理的解析として、収縮性、心拍数や細胞内カルシウムイオン動態の解析を行った。さらに、薬理的な解析としてノルアドレナリンおよびニフェジピンに対する応答の解析を行った。血管内皮細胞については、血管透過性の評価を行った。

III. ヒト腎臓チップの開発

マイクロ流体チップ上に HUVEC、およびヒト近位尿細管上皮細胞(RPTEC)を共培養し、iPS 細胞から心筋細胞への分化誘導を行った。これに先立ち、トランスウェル上に HUVEC および RPTEC を共培養する予備実験を行った。

上記のように作成した腎臓チップの組織学的構造および生理学的機能の解析を行った。具体的には、腎臓組織の組織学的解析として、尿細管上皮細胞のマーカーである CD13 の免疫学的染色を行った。腎臓組織の組織学的解析として、グルコース、尿素窒素、およびクレアチニンの尿細管輸送を評価した。

4. 研究成果

I. TRPM4 チャンネルの阻害による ROS 誘発性組織傷害軽減の評価

血管内皮細胞(HUVEC)に 9-Phe を投与したところ、0.2–10 μM の濃度において H_2O_2 による組織傷害が軽減された(図 3 左)。一方、近位尿管上皮細胞(RPTEC) に 9-Phe を投与したところ、5–50 μM の濃度において H_2O_2 による組織傷害の有意な軽減は見られなかった(図 3 中)。また transwell における RPTEC と HUVEC との共培養系に 0.1 μM の 9-Phe を投与した時には、組織傷害の明確な軽減は認められなかった(図 3 右)。このことは、TRPM4 チャンネル活動の抑制によって起こる ROS 誘発性の組織傷害の軽減効果は、腎臓においては尿管上皮ではなく、血管内皮細胞に対する効果によることを示唆している。

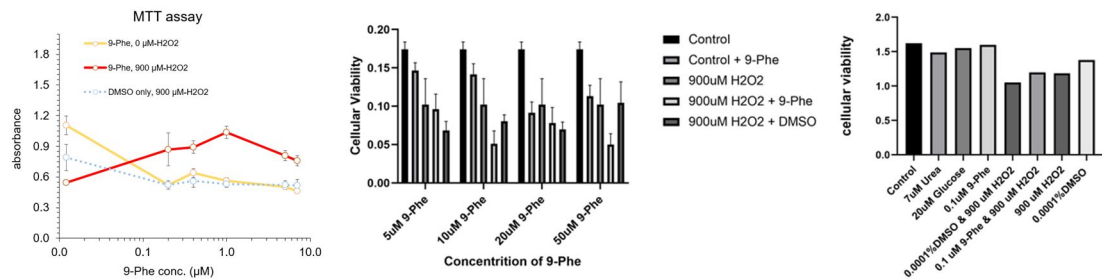


図 3. TRPM4 チャンネルの阻害による ROS 誘発性組織傷害軽減の評価。MTT assay により、組織の活性を調べた。左：HUVEC、中：RPTEC、右：transwell における RPTEC と HUVEC の共培養。

II. CRISPR/Cas9 による TRPM4 遺伝子ノックアウト iPS 細胞系の確立

CRISPR/Cas9 により、TRPM4 遺伝子の両アレル欠損を持つヒト iPS 細胞株の樹立に成功した。ゲノム DNA 上における TRPM4 遺伝子の欠損が DNA sequencing によって確認された(図 4)。TRPM4 タンパク質の発現がないことは、western blotting 法により確認された。この TRPM4-KO iPS 細胞は、野生型細胞とほぼ同様の速度で増殖し、自発的収縮を示す心筋細胞に分化誘導できることを確認した。今回樹立した細胞株を、心筋など様々な細胞に分化誘導することにより、TRPM4 チャンネルの活動をなくした状態で心筋梗塞、脳梗塞、および移植時の臓器障害に共通する虚血再灌流障害の程度を評価することが可能になった。

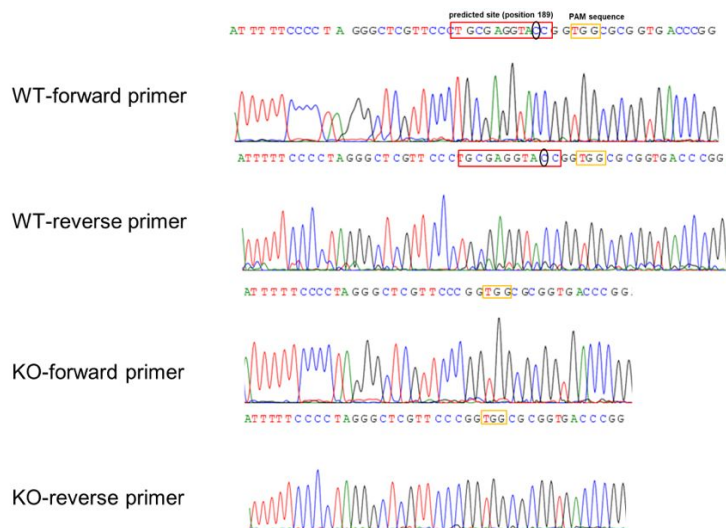


図 4. TRPM4 遺伝子を CRISPR ノックアウトしたヒト iPS 細胞のゲノム配列。ノックアウト(KO)細胞では、野生型(WT)に見られる赤色四角部分の DNA 配列が欠損している。

III. ヒト心臓チップの開発

ヒト iPS 由来心筋細胞、線維芽細胞、および血管内皮細胞から成る心臓チップの開発に成功した(図 5)。具体的には、iPS 心筋細胞は自発的な収縮を示し、血管側からのノルアドレナリン投与に対し濃度依存的な心拍数の上昇を示した。また、開発した心臓チップはカルシウムチャンネル阻害薬であるニフェジピンの投与に対し、心拍数の低下を示した。これらの薬物に対するヒト心臓チップの応答は、*in vivo* の心臓の応答に類似している。

iPS 細胞から心筋細胞への分化誘導度をトランスウェルとマイクロ流体チップとで比べたところ、心筋の自発的な収縮が見られたのはチップでは分化誘導開始後 16 日目だったのに対し、トランスウェルでは 23 日目だった。また、心筋細胞の特異的のマーカである心臓トロポニン T の発現量は、トランスウェルよりもチップの方が高かった。このことは、iPS 細胞から心筋への分化誘導には、培地の灌流を行わないトランスウェルよりも、灌流を行うマイクロ流体チップの方

が有利であることを示している。

さらに、この心臓チップにおいてカルシウムイオン、一酸化窒素(NO)、および ROS のライブイメージングに成功した。心筋細胞内のカルシウムイオン濃度のライブイメージングによる評価は、心筋細胞の異所性の興奮、すなわち不整脈の評価につながる点で有意義である。本研究で得られた心臓チップは不整脈の兆候を示さず、*in vivo* の心臓のような機能的合胞体として機能することが示された。

NO イメージングでは、心臓チップの血管チャンネル側に高血圧を模擬した圧力刺激を負荷したところ、血管内皮細胞からの NO の放出が確認された。また、心臓の拡張を模擬する伸展刺激を加えたときにも NO の放出が見られた。このことは、開発した心臓チップは血圧や心室拡張などの生理的な応答を備えていることを示唆する。この血管内皮細胞の機能に関連し、心臓チップの血管側チャンネルへの培地の灌流速度が、血管内皮細胞の配向と血管透過性に影響を及ぼすことを明らかにした。*in vivo* の血管内皮細胞は血流の方向に配向し、血管透過性が小さく保たれている。血管側チャンネルへの培地の灌流速度が遅い場合は、血管透過性が高くなった。このことは、心臓チップ上の血管内皮細胞が炎症による血管透過性増加を模擬していることを示唆する。

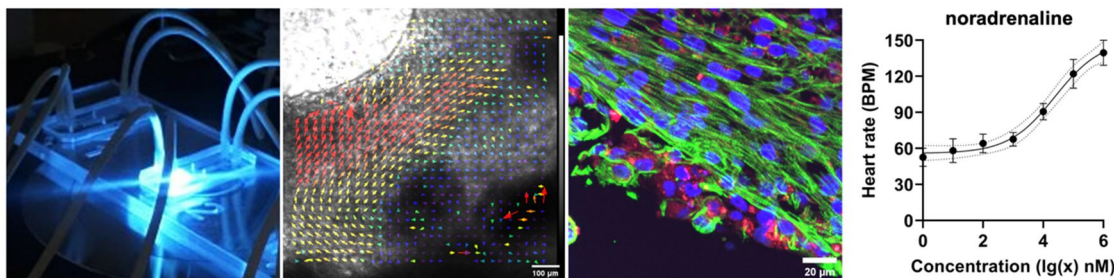


図 5. 開発した心臓チップシステム。左より、灌流中の心臓チップの蛍光顕微鏡観察、心筋組織の収縮性解析、心筋組織の免疫染色によるマーカー(cTnT)発現の評価、およびノルアドレナリン投与による心拍数応答。

IV. ヒト腎臓チップの開発

ヒト腎臓チップの開発に先立ち、腎臓の虚血再灌流障害の仕組みを調べるため、6 well プレート上で培養した RPTEC と HUVEC に H_2O_2 を投与する実験を行った。その結果、RPTEC では H_2O_2 濃度 $300\mu M$ 以上で LDH 上昇にて裏付けられる組織傷害が見られたのに対し、HUVEC では見られなかった。このことは、虚血再灌流時の ROS 曝露は、血管内皮細胞よりも腎尿細管細胞に対してより傷害を惹起しやすいことを示唆する。

次に、トランスウェル上で RPTEC と HUVEC との共培養を行い、腎臓の尿細管組織を模擬した。この系では、生体で生理的に見られる尿細管側から血管側へのグルコースの輸送、および血管側から尿細管側への尿素窒素の輸送が見られた。

これに引き続き、RPTEC と HUVEC から成る腎臓チップを開発した。この腎臓チップにおいても、生体で生理的に見られる尿細管側から血管側へのグルコースの輸送、および血管側から尿細管側への尿素窒素の輸送が見られた。

IV. 独自のマイクロ流体チップの開発

臓器チップ実験において、E 社製マイクロ流体チップは臓器側・血管側の細胞が隔壁を通過して混ざり合う問題が発覚した。この問題を解決するため、3次元 CAD でマイクロ流体チップの設計を行い、3D プリンターで造形を行なった。造形したチップ上で血管内皮細胞を培養し、共焦点顕微鏡により細胞の生着を確認した(タイ・Mahidol 大との共同研究)。

これに関連し、マイクロ流体流路の形状、培地の灌流速度、および細胞培養表面の剪断応力の解析を、流体力学ソフトウェア OpenFOAM により行なった(仏・Sorbonne 大との共同研究)。

本研究は、ヒト心臓チップおよびヒト腎臓チップを開発し、TRPM4 チャンネルを CRISPR knockout したヒト iPS 細胞株の作出に成功した。一方、これらを用いて虚血再灌流障害が TRPM4 チャンネルの活動により増悪することの証明については、達成にさらなる時間を要する結果となった。またヒト血液脳関門チップの開発や、ヒト血液の灌流、および虚血再灌流障害における補体活性化の関与の評価は、今後の課題となった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Wang Mengxue, idei Harumi, Wang Chen, Liang Yin, Liu Yun, Matsuda Yusuke, Takahashi Ken, Kamioka Hiroshi, Naruse Keiji	4. 巻 -
2. 論文標題 Effect of mechanical stretching stimulation on maturation of human iPS cell-derived cardiomyocytes co-cultured with human gingival fibroblasts	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/2023.12.15.567696	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Liu Yun, Kamran Rumaisa, Han Xiaoxia, Wang Mengxue, Li Qiang, Lai Daoyue, Naruse Keiji, Takahashi Ken	4. 巻 -
2. 論文標題 Development of a human heart-on-a-chip model using induced pluripotent stem cells, fibroblasts and endothelial cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/2023.12.06.569751	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Petpiroon Nalinrat, Netkueakul Woranan, Sukrak Kanokwan, Wang Chen, Liang Yin, Wang Mengxue, Liu Yun, Li Qiang, Kamran Rumaisa, Naruse Keiji, Aueviriyavit Sasitorn, Takahashi Ken	4. 巻 334
2. 論文標題 Development of lung tissue models and their applications	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 122208 ~ 122208
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.lfs.2023.122208	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Qiang Li, Yun Liu, Mengxue Wang, Yin Liang, Keiji Naruse, Ken Takahashi	4. 巻 73(S1)
2. 論文標題 Development of a lung fibrosis model using lung epithelial cells, fibroblasts, and vascular endothelial cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 166
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12576-023-00867-3	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Rumaisa Kamran, Yun Liu, Qiang Li, Keiji Naruse, Ken Takahashi	4. 巻 73(S1)
2. 論文標題 Facilitated differentiation of induced pluripotent stem cells into cardiomyocytes in a microfluidic chip	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12576-023-00867-3	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi K, Liu Y, Wang M, Liang Y, Naruse K	4. 巻 43
2. 論文標題 Live imaging of nitric oxide release in vascular endothelial cells in response to mechanical stimuli on an organ chip	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Heart Journal	6. 最初と最後の頁 ehac544.3027
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/eurheartj/ehac544.3027	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yin Liang, Mengxue Wang, Yun Liu, Keiji Naruse, Ken Takahashi	4. 巻 72(S1)
2. 論文標題 Functional analysis of a kidney-on-a-chip using human renal proximal tubular epithelial cells and human umbilical vein endothelial cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12576-022-00851-3	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Liang Yin, Wang Mengxue, Wang Chen, Liu Yun, Naruse Keiji, Takahashi Ken	4. 巻 22
2. 論文標題 The Mechanisms of the Development of Atherosclerosis in Prediabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4108 ~ 4108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22084108	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wang Mengxue, Liu Yun, Liang Yin, Naruse Keiji, Takahashi Ken	4. 巻 8
2. 論文標題 Systematic Understanding of Pathophysiological Mechanisms of Oxidative Stress-Related Conditions-Diabetes Mellitus, Cardiovascular Diseases, and Ischemia-Reperfusion Injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cardiovascular Medicine	6. 最初と最後の頁 649785
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcvm.2021.649785	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wang Chen, Maeda Masakazu, Chen Jian, Wang Mengxue, Naruse Keiji, Takahashi Ken	4. 巻 8
2. 論文標題 Production of TRPM4 knockout cell line using rat cardiomyocyte H9c2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 MethodsX	6. 最初と最後の頁 101404 ~ 101404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mex.2021.101404	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wang Chen, Chen Jian, Wang Mengxue, Naruse Keiji, Takahashi Ken	4. 巻 566
2. 論文標題 Role of the TRPM4 channel in mitochondrial function, calcium release, and ROS generation in oxidative stress	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 190 ~ 196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.03.077	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Liu Y, Wang M, Liang Y, Naruse K, Takahashi K	4. 巻 42
2. 論文標題 Development of a human heart-on-a-chip model using induced pluripotent stem cells, fibroblasts and endothelial cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Heart Journal	6. 最初と最後の頁 ehab724.3190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/eurheartj/ehab724.3190	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計19件(うち招待講演 4件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Qiang LI, Yun LIU, Mengxue WANG, Yin LIANG, Keiji NARUSE, Ken TAKAHASHI
2. 発表標題 Development of a lung fibrosis model using lung epithelial cells, fibroblasts, and vascular endothelial cells
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会 日本生理学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Rumaisa Kamran, Yun Liu, Qiang Li, Keiji Naruse, Ken Takahashi
2. 発表標題 Facilitated differentiation of induced pluripotent stem cells into cardiomyocytes in a microfluidic chip
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会 日本生理学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ken Takahashi, Yun Liu, Mengxue Wang, Rumaisa Kamran, Keiji Naruse
2. 発表標題 Live imaging of nitric oxide release in vascular endothelial cells in response to mechanical stimuli on an organ chip
3. 学会等名 Cell Symposium: Advances in Therapeutic Application of Stem Cells 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 李 強, 劉 雲, 王 夢雪, 梁 茵, 成瀬 恵治, 高橋 賢
2. 発表標題 Development of a lung fibrosis model on transwells
3. 学会等名 第74回 日本生理学会中国四国地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takahashi K, Liu Y, Wang M, Liang Y, Naruse K
2. 発表標題 Human heart-on-a-chip that responds to noradrenaline and mechanical stimulus
3. 学会等名 ESC Congress 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本 結, 高橋 賢, 岡元 邦彰, 江口 傑徳
2. 発表標題 Cancer-on-a-chip: 蛍光エクソソーム技術とマイクロ流体チップを用いた腫瘍-単球コミュニケーションモデルの構築
3. 学会等名 SCRP日本代表選抜大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ken Takahashi, Harumi Idei, Mengxue Wang, Yusuke Matsuda, Hiroshi Kamioka, Keiji Naruse
2. 発表標題 Mechanical stretch facilitates cardiomyocyte differentiation of human-induced pluripotent stem cells co-cultured with human gingival fibroblasts
3. 学会等名 9th World Congress of Biomechanics 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Wang M, Liu Y, Naruse K, Takahashi K
2. 発表標題 Establishing an artificial heart model on a chip by using cardiomyocytes differentiated from human induced pluripotent stem cells
3. 学会等名 The 98th Annual Meeting of The Physiological Society of Japan
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Liu Y, Wang M, Naruse K, Takahashi K
2. 発表標題 Optimization of the cardiac differentiation of human pluripotent stem cells
3. 学会等名 The 98th Annual Meeting of The Physiological Society of Japan
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yin Liang, Mengxue Wang, Keiji Naruse, Ken Takahashi
2. 発表標題 Kidney-on-a-chip model using human renal proximal tubular epithelial cells and human umbilical vein endothelial cells
3. 学会等名 The 98th Annual Meeting of The Physiological Society of Japan
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takahashi K
2. 発表標題 Development of human organ model using organ-on-a-chip and its application
3. 学会等名 The 124th Seminar of the BME Society of Okayama Prefecture (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takahashi K
2. 発表標題 Development of a model of human heart using organ-on-a-chip
3. 学会等名 The 60th Annual Conference of Japanese Society for Medical and Biological Engineering
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takahashi K
2. 発表標題 Development and functional characterization of a model of human heart using organ-on-a-chip
3. 学会等名 The 3rd International Conference of Microfluidics, Nanofluidics and Lab-on-a-Chip (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Liu Y, Wang M, Liang Y, Naruse K, Takahashi K
2. 発表標題 Development of a human heart-on-a-chip model using induced pluripotent stem cells, fibroblasts and endothelial cells
3. 学会等名 ESC Congress 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 賢
2. 発表標題 臓器チップを用いたヒト臓器モデルの開発
3. 学会等名 日本生体医工学会関西支部 講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yin Liang, Mengxue Wang, Yun Liu, Keiji Naruse, Ken Takahashi
2. 発表標題 Functional analysis of a kidney-on-a-chip using human renal proximal tubularepithelial cells and human umbilical vein endothelial cells
3. 学会等名 The 99th Annual Meeting of The Physiological Society of Japan
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Wang M, Liu Y, Naruse K, Takahashi K
2. 発表標題 Establishing an artificial heart model on a chip by using cardiomyocytes differentiated from human induced pluripotent stem cells
3. 学会等名 The 98th Annual Meeting of The Physiological Society of Japan
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Liu Y, Wang M, Naruse K, Takahashi K
2. 発表標題 Optimization of the cardiac differentiation of human pluripotent stem cells
3. 学会等名 The 98th Annual Meeting of The Physiological Society of Japan
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takahashi K
2. 発表標題 Development of a model of human heart using organ-on-a-chip
3. 学会等名 The 60th Annual Conference of Japanese Society for Medical and Biological Engineering
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

ken-takahashi.net https://ken-takahashi.net/category/research/Researchmap https://researchmap.jp/ken-takahashi
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------